

10/574524

IAP15 Rec'd PCT/PTO 31 MAR 2006

СРЕДСТВО ДЛЯ ПОТЕНЦИРОВАНИЯ ЛЕЧЕБНЫХ ЭФФЕКТОВ – УСИЛЕНИЯ  
ДЕЙСТВИЯ ЛЕКАРСТВЕННОГО ВЕЩЕСТВА.

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

Изобретение относится к области медицины, в частности к фармакологии и фармакотерапии и может быть использовано для повышения терапевтической активности лекарственных препаратов.

ПРЕДШЕСТВУЮЩИЙ УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Из уровня техники известны средства для потенцирования лечебных эффектов – усиления действия лекарственных веществ (см. В.И. Петров, М.Д. Гаевый, П.А. Галенко-Ярошевский, Основа клинической фармакологии и фармакотерапии, М., «Альянс-В» 2002, с. 42-44). Однако сложность подбора компонентов и возможность проявления побочных эффектов ограничивают функциональные возможности данного решения.

Известно также как гомеопатические лекарственные средства приготовленные из исходного растительного сырья (RU 2122858 C1, A 61K 35/78, 1998; RU 2133123 C1, A 61K 35/78, 1999; RU 2177795 C1, A 61K 35/78, 2002), так и лекарственное средство в виде активированной формы сверхмалой дозы вещества, полученной путем последовательного многократного разведения и встряхивания по гомеопатическому методу (RU 2182492 C1, A 61K 39/00, 2002; RU 2191601 C1, A 61K 39/395, 2002; RU 2192882 C1, A 61K 38/22, 2002; RU

- 2 -

2201255 C1, A 61K 39/395, 27.03.2003; RU 2209083 C1, A 61K 39/395, 27.07.2003).

Данные средства в основном предназначены для индивидуализации лечения различных заболеваний, основанной на использовании клинико-феноменологического принципа подобия.

### РАСКРЫТИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Изобретения направлено на создание эффективного (универсального) средства для потенцирования лечебных эффектов – усиления действия различных лекарственных веществ или препаратов.

Решение поставленной задачи обеспечивается применением активированной формы лекарственного вещества в малой или сверхмалой дозе, полученного путем многократного последовательного разведения и внешнего воздействия по гомеопатической технологии в качестве средства для потенцирования лечебных эффектов – усиления действия того же лекарственного вещества в терапевтической дозе.

Применение активированной дозы сверхмалого вещества по новому заявленному назначению оказалось возможным благодаря обнаруженному автором ее ранее не известного свойства – обеспечивать при введении в лекарственное вещество, из которого она получена, несуммарное усиление лечебного эффекта последнего, которое не вытекает с очевидностью из известных

- 3 -

решений. При этом сама по себе активированная форма сверхмалой дозы лекарственного вещества может не вызывать значимого лечебного эффекта.

### ВАРИАНТЫ ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Средство для потенцирования лечебных эффектов – усиления действия лекарственного вещества получают путем последовательно многократного разведения исходного лекарственного вещества и одновременно подвергая разведения стандартизованному встряхиванию по правилам гомеопатической технологии, до получения малых или сверхмалых доз (не содержащих молекул исходного вещества) (см. Гомеопатические лекарственные средства. Руководство по описанию и изготовлению, В. Швабе, Москва, 1967, с.12-38). При этом производят равномерное уменьшение концентрации путем последовательного разведения 1 объемной части исходной субстанции (исходного вещества) в 9 объемных частях (для десятичных разведений D) или в 99 объемных частях (для сотенных разведений C) нейтрального растворителя с многократным вертикальным встряхиванием каждого полученного разведения и использованием преимущественно отдельных емкостей для каждого последующего разведения до получения требуемой дозы (потенции). Внешнюю обработку в процессе уменьшения концентрации также можно осуществлять ультразвуком, электромагнитным или иным физическим воздействием.

Полученную активированную форму сверхмалой дозы лекарственного вещества вводят в терапевтическую дозу того же лекарственного вещества преимущественно в объемном соотношении 1:1 ÷ 1:100.

Пример 1.

У крыс на модели конфликтной ситуации по Vogel J., 1971, изучена анксиолитическая активность феназепама в трех вариантах: 1) в терапевтической дозе, 2) в активированной форме, 3) сочетанное введение терапевтической дозы феназепама и его же активированной формы. Терапевтическую дозу феназепама (1 мг/кг) вводили внутривенно; активированную форму, содержащую смесь гомеопатических разведений C12+C30+C200, вводили в объеме 2,5 мл/кг массы тела животного также внутривенно, при сочетанном применении обе формы вводили одновременно в двух разных шприцах. Эффект оценивали через 20 мин после введения препаратов по числу наказуемых взятий воды. Результаты представлены в таблице. Побочные эффекты при совместном введении двух форм феназепама практически не были выражены.

Таблица. Влияние феназепама в терапевтической дозе, в активированной форме в сверхмалой дозах и их комбинаций на число наказуемых взятий воды в конфликтной ситуации у крыс.

- 5 -

Группы животных	Доза	Число наказуемых взятий воды
Контроль		177,75 ± 43,02
Феназепам	1 мг/кг	415,67 ± 113,96 *
Активированная форма в сверхмалой дозе	2,5 мл/кг массы тела	260,67 ± 38,21
Сочетание двух форм	2,5 мл/кг+ 1 мг/кг	1279,33 ± 82,28 **

\* - отличие от контроля достоверно, \*\* - отличие от группы Ф достоверно,  $p < 0.05$ .

Полученные данные указывают на наличие у феназепама (1 мг/кг) анксиолитической активности. По анксиолитическому действию активированная форма феназепама в сверхмалой дозе отличается от контроля, но это отличие статистически недостоверно. Совместное введение феназепама и его активированной формы в сверхмалой дозе обеспечивает анксиолитический эффект, в 3 раза превышающий эффект феназепама и в 1,9 раза – сумму эффектов обеих форм при раздельном введении. Таким образом, введение активированной формы феназепама в сверхмалой дозе совместно с феназепамом обеспечивает потенцирование специфической фармакологической активности феназепама в терапевтической дозе.

Пример 2.

Бензодиазепины являются эталонными препаратами в лечении тревожных расстройств, однако их применение нередко сопровождается побочными

эффектами, вынуждающими снижать дозы до минимальных эффективных. Исследование влияния активированной формы диазепама в сверхмалой дозе на анксиолитическую активность диазепама в терапевтических дозах проводили у 20 пациентов с генерализованным тревожным синдромом, характеризующимся уровнем тревоги по шкале тревоги Гамильтона не менее 20 баллов. В течение 14 дней пациенты получали таблетки, содержащие активированную форму диазепама в сверхмалой дозе (гомеопатическое разведение C200, эквивалентная концентрация  $10^{-400}$  массовых долей) – по 1 таблетке 4 раза в сутки. Затем, с 15 по 30 день пациентам назначали диазепам перорально по 2 мг 4 раза в сутки (суточная доза – 8 мг), затем в течение 7 дней – активированную форму в сверхмалой дозе 4 табл/сут, затем в течение 14 дней – комбинацию активированной формы (4 таблетки/сут) и диазепама (8 мг/сут) с одновременным приемом таблеток обеих форм препарата. Уровень тревоги по шкале Гамильтона оценивали исходно и после каждого этапа лечения. Результаты представлены в таблице.

Таблица. Влияние активированной формы диазепама в сверхмалой дозе, терапевтической дозе (8 мг/сут) и комбинированном приеме обеих форм на уровень тревоги при генерализованном тревожном расстройстве.

- 7 -

Срок тестирования	Общий уровень тревоги по шкале Гамильтона, баллов (снижение относительно исходного показателя, %)
Исходно	$27,7 \pm 2,6$
После активированной формы диазепама в сверхмалой дозе – 2 нед	$23,5 \pm 3,1$ (15%)
После диазепама 8 мг/сут	$16,2 \pm 2,5$ * (26%)
После активированной формы диазепама в сверхмалой дозе – 1 нед	$20,5 \pm 3,4$
После сочетания обеих форм	$10,3 \pm 1,8$ * (63%)

\* - отличие от предыдущего этапа достоверно,  $p < 0.05$ .

Как показывает динамика уровня тревоги, активированная форма диазепама в сверхмалой дозе не оказывает статистически достоверного анксиолитического действия (п.2, 4 таблицы). Диазепам при назначении в субоптимальной терапевтической дозе не позволяет добиться выраженного снижения уровня тревоги (п.3 таблицы). При сочетанном введении обеих форм достигается лечебный эффект (п.5), не уступающий эффекту большей дозы диазепама (15 мг/сут – по литературным данным), но не сопровождающийся выраженным побочным действием. Назначение активированной формы диазепама в

сверхмалой дозе совместно с диазепамом обеспечивает потенцирование специфической фармакологической активности диазепама.

Пример 3.

На модели адьювантного артрита, вызываемого у крыс однократным субплантарным введением 100 мкл полного адьюванта Фрейнда, оценивали противовоспалительное действие глюкокортикоидного препарата преднизолона в следующих вариантах: а) в терапевтической дозе, б) в активированной (потенцированной) форме (сверхмалая доза), в) при сочетанном введении терапевтической дозы и активированной формы. После введения полного адьюванта Фрейнда животные (по 10 крыс в группе) получали преднизолон в терапевтической дозе, в активированной форме или в их сочетании (контроль – дистиллированная вода) – в течение 14 суток.

Преднизолон в дозе 2 мг/кг (водный раствор) вводили внутрижелудочно; активированную форму преднизолона в сверхмалой дозе – смесь гомеопатических разведений D24+D60 вводили в виде водного раствора в дозе 2,5 мл/кг массы тела животного внутрижелудочно; при сочетанном применении обе формы вводили одновременно, предварительно смешав в соотношении 10:1.

Один раз в 1-2 дня оценивали тяжесть воспалительного поражения каждой конечности (от 0 до 4) и общий индекс тяжести артрита (от 0 до 16). Принимали во внимание нарушение функции, эритему, отек и деформацию конечности.

Противовоспалительную активность препаратов оценивали по снижению общего



индекса тяжести артрита на 2-3 сутки и 14 сутки лечения. Результаты представлены в таблице.

Таблица. Противовоспалительная активность преднизолона в терапевтической дозе, в сверхмалой дозе и при их сочетании.

Группа	Индекс тяжести артрита на 2-3 сут, баллов	Индекс тяжести артрита на 14 сут, баллов
Контроль	$3,4 \pm 0,4$	$9,2 \pm 1,1$
Преднизолон 2 мг/кг	$2,1 \pm 0,4$ *	$5,4 \pm 1,7$ *
Активированная форма преднизолона в сверхмалой дозе	$2,9 \pm 0,3$	$8,7 \pm 1,5$
Сочетанное введение	$1,2 \pm 0,3$ *, #	$3,3 \pm 1,2$ *, #

\* - отличие от контроля достоверно, # - отличие от группы преднизолона 2 мг/кг достоверно,  $p < 0.05$ .

Полученные данные показывают, что противовоспалительная активность активированной формы преднизолона в сверхмалой дозе не достигает уровня статистической значимости, при этом активированная форма препарата значительно потенцируют противовоспалительное действие преднизолона в субоптимальной терапевтической дозе как на раннем этапе воспалительной реакции, так и в период «второй волны» иммунного воспаления.

## Пример 4.

В клиническое исследование влияния активированной формы противовоспалительного средства гидрокортизона в сверхмалой дозе на терапевтическую активность гидрокортизона в отношении проявлений артрита были включены 20 пациентов с достоверным ревматоидным артритом (олигоартритная форма), нуждающихся в около- или внутрисуставных инъекциях препарата. Все пациенты до включения в исследование нуждались в инъекциях 20-25 мг гидрокортизона 2-3 раза в неделю (по требованию). В течение 8 недель во время инъекции пациенты получали перорально активированную форму гидрокортизона в сверхмалой дозе по 1 таблетке для рассасывания во рту (активированная форма – смесь гомеопатических разведений C12+C30+C200, эквивалентная концентрация  $10^{-24}$  массовых долей). Влияние активированной формы оценивали по продолжительности периодов, когда пациенты не нуждались в инъекциях гидрокортизона. Результаты исследования представлены в таблице.

Таблица. Влияние активированной формы гидрокортизона на длительность терапевтического эффекта гидрокортизона в терапевтической дозе.

Режим лечения	Длительность эффекта инъекции (интервал между инъекциями в режиме «по требованию»), дней
1. Гидрокортизон 20-25 мг	$2,8 \pm 0,3$
2. Гидрокортизон 20-25 мг + активированная форма гидрокортизона в сверхмалой дозе per os	$6,3 \pm 0,5$ *

\* - отличие от собственного контроля достоверно,  $p < 0.05$ .

Таким образом, активированная форма гидрокортизона в сверхмалой дозе потенцирует противовоспалительное действие гидрокортизона в терапевтической дозе.

Пример 5.

Целью настоящей работы явилось экспериментальное изучение влияния активированной формы циклофосфана в сверхмалой дозе на противоопухолевую и антиметастатическую активность циклофосфана в терапевтической дозе.

Эксперименты проводились на мышах линии C57Bl/6 обоего пола массой 18-25 г. Гематогенно метастазирующие карциному легких Льюис (3LL), рак легкого-67 (РЛ-67) и меланому В-16 (В-16) перевивали внутримышечно. Циклофосфан в дозе 125 мг/кг вводили однократно внутривентрально на 11-е (3LL), 12-е (РЛ-67) и 16-е

(В-16) сутки после трансплантации опухолей. Потенцированный по гомеопатической технологии препарат, содержащий смесь гомеопатических разведений циклофосфана C12+C30+C200 (эквивалентная концентрация  $10^{-24}$ ,  $10^{-60}$ ,  $10^{-400}$  масс.долей соответственно), – активированную форму циклофосфана – животные получали в дозе 0,3 мл на мышь внутривентриально в течение 9-10 суток, начиная через 1 ч после инъекции цитостатика. Части животных экспериментальных групп вместо циклофосфана в терапевтической дозе внутривентриально вводили физиологический раствор. Мыши контрольных групп получали внутривентриально потенцированную воду. Оценку эффективности лечебных воздействий производили на 19-е (3LL), 21-е (РЛ-67) и 27-е (В-16) сутки эксперимента, определяя массу опухоли (по разности между массой здоровой лапы и с опухолью) и подсчитывая торможение ее роста – относительное уменьшение массы опухоли по сравнению с контрольной группой. При оценке интенсивности развития процесса метастазирования определяли среднее количество и площадь метастатических узлов на одну мышь в группе, частоту метастазирования опухоли в процентах (по отношению числа животных с метастазами к их общему количеству в группе).

Курсовое введение активированной формы циклофосфана в сверхмалой дозе после инъекции физиологического раствора не оказывало противоопухолевого и антиметастатического действия (по сравнению с контролем). Курсовое введение активированной формы циклофосфана в сверхмалой дозе на фоне химиотерапии 3LL не вызывало достоверных изменений в массе первичного опухолевого узла,

однако значительно повышало антиметастатический эффект циклофосфана в терапевтической дозе, о чем свидетельствовало отсутствие видимых метастазов в легких животных опытной группы. После введения активированной формы циклофосфана в сверхмалой дозе в схему лечения цитостатиком опухоли РЛ-67 количество метастазов и их площадь уменьшились в 3,8 и 12,5 раз соответственно, и лишь у 25 % мышей отмечалось метастатическое поражение легких. В то же время, введение активированной формы циклофосфана в сверхмалой дозе мышам с РЛ-67 значительно повышало ингибирующее действие цитостатика в отношении первичного опухолевого узла. При сочетании активированной формы и терапевтической дозы циклофосфана проявилось ингибирующее влияние препарата на развитие процесса диссеминации меланомы В-16. Так, включение в схему лечения активированной формы циклофосфана приводило к достоверному снижению этого показателя в группе комбинированной терапии.

Таким образом, на трех экспериментальных моделях опухолевой патологии показана способность активированной формы циклофосфана в сверхмалой дозе потенцировать противоопухолевое и антиметастатическое действие этого цитостатика в терапевтической дозе. Следует отметить, что наблюдаемое повышение противоопухолевого и антиметастатического действия химиотерапии не сопровождалось усилением токсичности.

Пример 6.

Влияние активированной формы широко изучаемого в психофармакологии препарата – этанола на анксиолитический эффект этанола оценивали у крыс в экспериментальной модели конфликтной ситуации по Vogel J., 1971 (столкновения питьевой мотивации и электроболевого раздражения в условиях питьевой депривации). Этанол (10% водный раствор), активированную форму этанола в сверхмалой дозе (гомеопатическое разведение C1000, эквивалентная концентрация  $10^{-2000}$  массовых долей) в виде водного раствора или смесь 10% этанола и активированной формы этанола в объемном отношении 10:1 вносили в поилку камеры для исследования наказуемого питьевого поведения. Анксиолитический эффект оценивали по числу наказуемых взятий воды. Результаты представлены в таблице.

Группы животных	Число наказуемых взятий воды
1. Контроль	170,5 ± 38,2
2. Этанол 10%	317,2 ± 41,0 *
3. Активированная форма этанол в сверхмалой дозе	205,3 ± 53,6
4. Этанол 10% + активированная форма	396,7 ± 28,1 *, #

\* - отличие от контроля достоверно, \*\* - отличие от группы 2 достоверно,  $p < 0.05$ .

Таким образом, активированная форма этанола в сверхмалой дозе не оказывает статистически значимого анксиолитического действия в условиях конфликтной

ситуации, но потенцирует анксиолитический эффект этанола в концентрации 10%.

#### Пример 7.

Влияние активированной формы морфина в сверхмалой дозе на анальгетический эффект морфина оценивали у крыс в тесте отдергивания конечности в ответ на электроболевое раздражение. В разных экспериментальных группах крысы получали однократную внутривенную инъекцию: а) морфина в терапевтической дозе (5 мг/кг); б) активированной формы морфина в сверхмалой дозе (гомеопатическое разведение C200, эквивалентная концентрация  $10^{-400}$  массовых долей) – в 0,5 мл водного раствора; в) морфина в терапевтической дозе и активированной форме одновременно (в одном шприце, в объемном соотношении 5:1). В качестве контроля служила дистиллированная вода. Регистрировали исходные пороги ноцицептивной реакции и через 30 мин после введения препаратов. Анальгезирующий эффект оценивали по повышению порога ноцицептивной реакции по сравнению с исходной. Результаты представлены в таблице.

- 16 -

Группа животных	Пороги ноцицептивной реакции, вольт	
	До введения	После введения
1. Контроль	$30,7 \pm 2,5$	$31,0 \pm 3,0$
2. Активированная форма морфина в сверхмалой дозе	$31,2 \pm 2,1$	$27,9 \pm 2,9$
3. Морфин 5 мг/кг	$29,7 \pm 2,6$	$38,2 \pm 2,8$ *
4. Сочетанное введение морфин 5 мг/кг + активированная форма в сверхмалой дозе	$31,7 \pm 2,8$	$44,5 \pm 2,1$ *, #

\* - отличие от исходного значения достоверно, # - отличие от группы 3 достоверно,  $p < 0.05$ .

Таким образом, активированная форма морфина в сверхмалой дозе при однократном введении не оказывает статистически значимого анальгезирующего действия, но потенцирует обезболивающий эффект однократного введения морфина в дозе 5 мг/кг.



- 17 -

### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

Применение активированной формы лекарственного вещества в малой или сверхмалой дозе в качестве средства для потенцирования лечебных эффектов – усиления действия того же лекарственного вещества в терапевтической дозе.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/RU 2004/000374

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K 45/00, A61J 3/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K 45/00, A61J 3/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	RU 2104032 C1 (OBSHESTVO S OGRANICHENNOI OTVETSTVENNOSTJU "SNEZHNY BARS") 10.02.1998	1
A	US 5846514 A (ISOTECHNIKA INC) 08.12.1998	1
A	WO 09422846 A (PFIZER et al) 13.10.1994	1
A	M. D. GAEVY et al. Osnovy klinicheskoi farmakologii I farmakoterapii. Moscow, Aliyans-B, pages 42-44	1

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&amp;" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

15 January 2005 (15.01.2005)

Date of mailing of the international search report

10 February 2005 (10.02.2005)

Name and mailing address of the ISA/

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

# ОТЧЕТ О МЕЖДУНАРОДНОМ ПОИСКЕ

Международная заявка №  
PCT/RU 2004/000374

А. КЛАССИФИКАЦИЯ ПРЕДМЕТА ИЗОБРЕТЕНИЯ:		
A61K 45/00, A61J 3/00		
Согласно международной патентной классификации (МПК-7)		
В. ОБЛАСТИ ПОИСКА:		
Проверенный минимум документации (система классификации и индексы) МПК-7:		
A61K 45/00, A61J 3/00		
Другая проверенная документация в той мере, в какой она включена в поисковые подборки:		
Электронная база данных, использовавшаяся при поиске (название базы и, если, возможно, поисковые термины):		
С. ДОКУМЕНТЫ, СЧИТАЮЩИЕСЯ РЕЛЕВАНТНЫМИ:		
Категория*	Ссылки на документы с указанием, где это возможно, релевантных частей	Относится к пункту №
A	RU 2104032 C1 (ОБЩЕСТВО С ОГРАНИЧЕННОЙ ОТВЕТСТВЕННОСТЬЮ "СНЕЖНЫЙ БАРС") 10.02.1998	1
A	US 5846514 A (ISOTECHNIKA INC) 08.12.1998	1
A	WO 09422846 A (PFIZER et al) 13.10.1994	1
A	М.Д. ГАЕВЫЙ и др. Основы клинической фармакологии и фармакотерапии. Москва, Альянс-В, 2002, с. 42-44	1
<input checked="" type="checkbox"/> последующие документы указаны в продолжении графы С. <input type="checkbox"/> данные о патентах-аналогах указаны в приложении		
* Особые категории ссылочных документов: А документ, определяющий общий уровень техники Е более ранний документ или патент, но опубликованный на дату международной подачи или после нее О документ, относящийся к устному раскрытию, экспонированию и т.д. Р документ, опубликованный до даты международной подачи, но после даты испрашиваемого приоритета и т.д. Т более поздний документ, опубликованный после даты приоритета и приведенный для понимания изобретения Х документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска, порочащий новизну и изобретательский уровень Y документ, порочащий изобретательский уровень в сочетании с одним или несколькими документами той же категории & документ, являющийся патентом-аналогом		
Дата действительного завершения международного поиска: 15 января 2005 (15.01.2005)		Дата отправки настоящего отчета о международном поиске: 10 февраля 2005 (10.02.2005)
Наименование и адрес Международного поискового органа Федеральный институт промышленной собственности РФ, 123995, Москва, Г-59, ГСП-5, Бережковская наб., 30.1 Факс: 243-3337, телетайп: 114818 ПОДАЧА		Уполномоченное лицо:  О. Глущенкова  Телефон № 240-25-91

Форма PCT/ISA/210 (второй лист)(январь 2004)

Best Available Copy